

KÖPEKLERDE TETRAMİZOL'UN TOKSİK ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

1. Çeşitli Kan Parametreleri Üzerine Etkileri

Hikmet Ünsüren¹
Arda Sancak³

Emine Baydan²
Aslan Kalınbacak⁴

Investigation of toxic effects of tetramisole in dogs: 1. It's effects on various blood parameters

Summary: *The aim of the study was investigate the possible effects of tetramisole given orally in various dose levels and periods on blood parameters in dogs.*

The study was in thirty female 12-18 month old dogs weighing 10-30 kg. The animals were divided into two groups as 16 and 14. Two animals from the each group were kept as control. In the first group, the animals were given the normal treatment dose of tetramisole and acute toxicity was made up with its acute toxic dose. In the second group, subacute toxicity was made up with its subacute toxic dose.

As a result of the experiments, depending upon the administration orally of a variety dose levels of tetramisole, the various blood parameters obtained were firstly compared among the experimental groups and secondly between the experimental and the control groups. The differences among the blood parameters obtained from the experimental and control groups were found to be statistically significant as following respectively: pCO_2 ($P<0.05$, $P<0.001$), HCO_3 ($P<0.05$, $P<0.001$), sO_2 ($P<0.05$, -) MCV ($P<0.001$, -) WBC ($P<0.01$, -), Hb ($P<0.05$, -). When the results obtained from the various application period with therapeutic doses of tetramisole were compared prior to use of the drug, consequence of the administration of the drug and with control group, the differences among blood parameters were found to be statistically significant as following respectively: pCO_2 (-, -, $P<0.05$), pO_2 (-, $P<0.05$, $P<0.05$), HCO_3 ($P<0.05$, $P<0.001$, $P<0.05$), sO_2 (-, $P<0.05$, $P<0.05$), BE (-, $P<0.05$, -) RBC ($P<0.001$, -, -), MCV ($P<0.001$, -, -), HCT ($P<0.01$, -, -), Hb ($P<0.01$, -, -) and K^+ ($P<0.001$, -, -).

It was concluded from the results that tetramisole gave rise to respiratory acidosis in case of using high doses and it caused to compensate metabolic alkalosis when used in long period.

Özet: *Bu araştırmada tetramizol'un köpeklerde ağız yoluyla değişik doz ve farklı sürelerde kullanılmasına bağlı olarak kan parametreleri üzerinde olabilecek etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.*

Çalışma, 12-18 aylık ve 10-30 kg ağırlıklarında 30 dişi köpekte gerçekleştirildi; hayvanlar 16'şar ve 14'er olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her bir grupta iki hayvan kontrol olarak tutuldu. İlk grupta bulunan hayvanlara tetramizol'un normal sağıltım ve akut toksik dozları uygulandı. İkinci grupta ise tetramizol'le subakut toksisite oluşturuldu.

Denemeler sonucunda, tetramizol'un değişik dozlarda ağız yoluyla kullanılmasına bağlı olarak dozlar arası ve kontrol grubuyla yapılan

1. Prof. Dr. A.Ü. Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.
2. Doç. Dr. A.Ü. Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara.
3. Araş. Gör. A.Ü. Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.
4. Araş. Gör. Dr. A.Ü. Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

karşılaştırmalarda, sırasıyla, kan pCO₂ (P<0.05, P<0.001), HCO₃ (P<0.05, P<0.001), sO₂ (P<0.05, -) MCV (P<0.001, -) WBC (P<0.01, -), Hb (P<0.05, -) değerlerindeki farklılıkların istatistiki yönden önemli olduğu; normal tedavi dozunda değişik uygulama sürelerinde ise elde edilen değerlerin ilaç öncesi, ilaç sonrası ve kontrol grubuyla yapılan karşılaştırmalarında, sırasıyla kan pCO₂ (-, -, P<0.05), pO₂ (-, P<0.05, P<0.05), HCO₃ (P<0.05, P<0.001, P<0.05), sO₂ (-, P<0.05, P<0.05), BE (-, P<0.05, -) RBC (P<0.001, -, -), MCV (P<0.001, -, -), HCT (P<0.01, -, -) Hb (P<0.01, -, -) and K⁺ (P<0.001, -, -) bakımından farklılıkların istatistiki yönden önemli olduğu görülmüştür.

Çalışmadan elde edilen bulgular, yüksek dozlarda tetramizol'un solunum asidozuna ve uzun süreli kullanımlarda ise kompanse edilebilen metabolik alkalozun gelişmesine yol açtığını göstermiştir.

Giriş

Bir imidazotiyazol türevi olan tetramizol (d,l- 1-2, 3,5,6-tetrahydro-6-phenylimidazol (2, 1-b) thiazol-Nilverm) oldukça geniş spektrumlu bir antelmektiktir (24). Evcil hayvanlarda mide-barsak, akciğer ve kalp parazitlerine karşı yaygın bir şekilde kullanılır. Başlangıçta antelmektik olarak d, 1-tetramizol halinde kullanılırken, daha sonraları asıl antelmektik etkinliğin 1-izomerinden (levamizol) ileri geldiği anlaşıncaya, bu şekilde üreilmeye ve kullanılmaya başlanmıştır. Böylece, ilacın antelmektik olarak kullanılan dozları yarı yarıya indirilerek zehirlenme riski de o ölçüde azaltılmıştır. Ancak, levamizol de, çok sık olmamakla birlikte, yan etkilere neden olabilir (13, 22). Tetramizol (levamizol), düşük dozlarda, değişik uygulama programları halinde, beşeri ve veteriner hekimlikte bağışıklık sistemini uyarmak için kullanılmaktadır (4). Özellikle 5 mg/kg dozlarda, değişken cevaplar alınmakla birlikte, köpeklerin meme tümörlerinin tedavisinde kullanım yeri bulunmaktadır (18). Ancak, bu amaçla kullanımını yaygın değildir; köpeklerde asıl kullanım alanı *Dirofilaria* invazyonlarıdır (12) Bu parazitlerin gelişme dönemine göre etkili dozu değişkenlik gösterir. Genç olan parazitlere etki edebilmesi için normal tedavi dozunun 2-3 katı miktarlarda ve belli bir uygulama periyodu içerisinde verilmesi gerekir. Artan dozlarda ve uzun süreyle kullanılması ilacın zehirliliğini artırmaktadır. Tetramizol (levamizol) parazitlerde hem enerji metabolizmasını bozar hem de sinir sistemi üzerinde nikotin benzeri etkinlik gösterir (11). Tetramizol yüksek dozlarda ve hatta tedavi dozlarında bile, konakçıda da benzer mekanizmayla etkili olur. Nitekim, Türkiye'de Adana yöresinde bir keçi sürüsünde tetramizolle normal sağaltım uygulamaları esnasında zehirlenme belirtileri gözlenmiştir (14). Tetrami-

zol bu etkilerini otonomik ganglionlarda, nöromusküler kavşaklarda ve merkezi sinir sistemindeki kolinerjik kavşaklardaki nikotinik reseptörleri uyarak gösterir. Bu noktalarda önce uyarı ve daha sonra uyarı geçişinin blokajı meydana gelir. Zehirlenen hayvanlarda bulantı, kusma, sık solunum, kalp aritmisi, akciğer ödemi, salya artışı, deride döküntüler, depresyon tablosu gibi belirtiler ortaya çıkar. Bu belirtilerin bazıları ilacın kesilmesiyle düzelebilirken, bazen de ölümle sonuçlanabilir; ölüm asfeksiye bağlı olarak gelişir (6, 10, 11, 15). Tetramizol'un diğer istenmeyen etkilerinin bazıları da immün aracılı olan hemolitik anemi, trombositopeni ve kemik iliği depresyonudur (1, 24).

Tetramizol ve izomerleri normal tedavi dozlarında istenmeyen (yan ya da toksik) etkileri en fazla olan ilaçlar arasında sayılmaktadır (14). Tetramizolün toksik etkilerinden bazıları atropin gibi kolinerjik-muskarinik reseptör veya alfa-adrenerjik reseptör bloke edici ilaçlarla antagonize edilebilirse de, tetramizol asetikolines-terazın etkinliğini önlemediği için her zaman olumlu sonuç elde edilmemektedir. Zehirlenmenin tedavisinde özel bir antidot da bulunmadığından, tedavi destekleyici ve semptomatik nitelikte olmaktadır (15). Bu tip olgularda teşhisi kolaylaştırmak ve rasyonel bir tedavi uygulamak için, kan gazları ve diğer kan parametrelerinin (eritrosit, lökosit, hematokrit ve diğerleri gibi) ölçülmesinde fayda vardır. Zira, tetramizol veya levamizol tarafından otonomik ganglionlarda uyarı geçişinin bozulması, sonuçta solunum ve dolaşım sistemi fonksiyonlarında aksamalara neden olabilecektir; bu neden ise kanda bazı gaz veya şekilli hücrelerin oranını ya da miktarını değiştirebilecektir (3, 13).

Bu araştırmada, tetramizol'un köpeklerde farklı doz ve sürelerde kullanılması durumunda bazı kan gazları ve kan parametreleri üzerindeki olabilecek değişikliklerin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Araştırmada, tam sağlık kontrolü yapılan, 12-18 aylık ve 10-30 kg canlı ağırlığında, 30 adet dişi melez köpek kullanıldı. Köpekler akut toksisite ve subakut toksisite deneme grubu olmak üzere iki ana gruba ayrıldı. Her deneme grubunda da 2 köpek kontrol olarak tutuldu. Akut toksisite deneme grubundaki hayvanlar, 1. grupta 2, diğerlerinde 4'er hayvan, olmak üzere 4 gruba ayrıldı. 1. gruba ağız yoluyla tetramizol'un normal tedavi dozunun (N, köpeklerde 10 mg/kg) 4 katı miktarında (Nx4); 2. gruba Nx3; 3. gruba Nx2.5; 4. gruba ise N miktarında ilaç uygulamaları yapıldı. Akut toksisite deneme gruplarındaki hayvanların hepsinden ilaç uygulamadan önce (İÖ) ve ilaç uygulamasından 1.5 saat sonra (İS) (22) v. saphena'dan antikoagulanlı (heparin) enjektöre 2 ml kan örnekleri alınarak, 1 saat içinde kan gazları ve diğer kan parametreleri yönünden analiz edildi.

Subakut toksisite deneme grubundaki hayvanlarda her birinde 4'er köpek olmak üzere, 3 gruba ayrıldı. 1. gruba N dozunda 7 gün, 2. gruba N dozunda 30 gün, 3. gruba N dozunda 45 gün süreyle ağız yoluyla tetramizol uygulandı. Bütün deneme gruplarındaki hayvanlardan, ilaç öncesi ve ilaç sonrası akut toksisite deneme grubunda olduğu şekilde, kan örnekleri alındı. Örnekler kan gazları (Hidrojen iyonu aktivitesi, pH; parsiyal karbondioksit, pCO₂; oksijen doygunluğu, sO₂; parsiyal oksijen, pO₂; baz açığı, BE; bikarbonat, HCO₃) ve diğer kan şekilli elementleri (kırmızı kan hücresi, RBC; beyaz kan hücresi, WBC; ortalama hücre hacmi, MCV; hemoglobin, Hb; hematokrit değer, HTC; sodyum, Na⁺ ve potasyum, K⁺) yönünden analiz edildi. Elde edilen sonuçlar 1 günlük ve kontrol deneme gruplarıyla karşılaştırıldı. Kan gazları analizinde Ciba Corning 170 PH/blood gas analyser marka cihaz kullanıldı.

Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesinde varyans analizi ve gruplararası önem durumunun karşılaştırması için de Duncan testi (23) uygulandı.

Bulgular

Köpeklerde ağız yoluyla farklı doz ve uygulama sürelerinde tetramizol ile yapılan denemeler sonunda elde edilen bulguların ortalama

değerleri ve istatistiksel analiz sonuçları Tablo 1 ve 2'de verilmiştir. Ancak, Tabloya Nx4 uygulamasına ilişkin veriler ilave edilmemiştir. Çünkü, bu doz düzeyinde yapılan uygulamalarda her iki hayvan da, ilaç verilmesini takiben, aşırı salya, dönme hareketleri, kusma gibi belirtilerle 10-15 dakika içerisinde ölmüştür. Bu süre içerisinde söz konusu hayvanlardan alınan kan örneklerinde ölçülen ilaç öncesi ve ilaç sonrası bireysel analiz sonuçlarının ortalama değerleri sırasıyla şöyledir: pH 7.32, 7.07; pCO₂ 47.3, 58, pO₂ 45.7, 35.5, HCO₃ 22.4, 12.8; sO₂ 74.8, 41.5, BE -3.3, -15.9, RBC 6.2, 6.4 MCV 78, 77.5 HCT 51.4, 52.2, WBC 8.2, 6.5, Hb 19.9, 21.2, Na⁺ 158, 156, K⁺ 5.08, 5.83'dir. Veriler incelendiğinde, özellikle Nx4 dozunda pH'da düşme, pCO₂'de artma, pO₂'de azalma, HCO₃'de azalma ve BE'de artma görülmüştür. Bulgular, bu dozda, hayvanlarda belirgin bir solunum kaynaklı asidozun mevcut olduğunu göstermektedir.

Nx3, Nx2.5, N dozunda yapılan uygulamalarda, ilaç öncesi ve ilaç sonrası kan değerleri bakımından yapılan karşılaştırmada, bireysel analiz değerlerinin istatistiksel analizleri sonucunda bütün grupların kan değerlerinde önemli bir farklılık bulunamamıştır. Ancak, kullanılan doza ve kontrol grubuna göre yapılan karşılaştırmada, sırasıyla pCO₂ (P<0.05, P<0.001), HCO₃ (P<0.05, P<0.001), sO₂ (P<0.05, -) MCV (P<0.001, -) WBC (P<0.01, -), Hb (P<0.05, -) değerlerindeki farklılıkların istatistiki yönden önemli olduğu belirlenmiştir.

Subakut toksisite bakımından yapılan denemelerinde ise 1inci, 7nci, 30uncu ve 45inci günlerde ölçülen kan analiz değerleri, ilaç uygulama süreleri, ilaç öncesi, ilaç sonrası ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında farklılıkların istatistiksel bakımdan, sırasıyla, pCO₂ (-, -, P<0.05), pO₂ (-, P<0.05, P<0.05), HCO₃ (P<0.05, P<0.001, P<0.05), sO₂ (-, P<0.05, P<0.05), BE (-, P<0.05, -) RBC (P<0.001, -, -), MCV (P<0.001, -, -), HCT (P<0.01, -, -) Hb (P<0.01, -, -) and K⁺ (P<0.001, -, -) yönünden önemli olduğu görülmüştür.

Tartışma ve Sonuç

Bugüne kadar tetramizol'un (levamizol) toksisitesine ilişkin deneysel veya vak'a takdimi şeklinde sunulmuş olan araştırmalara (6, 10, 11, 14, 15) rastlamak mümkündür. Bu araştırmaların çoğunda toksisite bakımından üzerinde en çok durulan noktalar ilacın sinir sistemi ve kan parametreleri üzerindeki etkileridir. Tetramizol, antelmentik dozunun altında belli tedavi periyodlarında uygulandığında, hücresel

Tablo 1. Farklı dozlarda tetramizol'un köpeklerde çeşitli kan parametrelerine etkisi
Table 1. The effect of different doses of tetramizole on various blood parameters in dogs

	pH		pCO ₂ * ***		pO ₂	
	I.Ö X±S \bar{X}	İ.S X±S \bar{X}	I.Ö X±S \bar{X}	İ.S X±S \bar{X}	I.Ö X±S \bar{X}	İ.S X±S \bar{X}
Nx3 n:4	7.300±0.53	7.227±0.53	40.025±1.54 ^A	46.475±1.54 ^A	59.200±2.53	60.500±2.53
Nx2.5 n:4	7.332±0.53	7.272±0.53	37.100±1.54 ^A	44.425±1.54 ^A	58.625±2.53	42.150±2.53
N n:4	7.278±0.53	7.274±0.17	58.450±1.54 ^B	40.725±1.54 ^A	44.375±2.53	43.175±2.53
K n:2	7.321±0.20	7.323±0.041	44.450±1.84 ^A	44.450±1.84 ^A	51.700±3.01	50.700±3.01
	HCO ₃ * ***		sO ₂ *		BE	
	I.Ö X±S \bar{X}	İ.S X±S \bar{X}	I.Ö X±S \bar{X}	İ.S X±S \bar{X}	I.Ö X±S \bar{X}	İ.S X±S \bar{X}
Nx3	19.400±1.12 ^A	18.700±1.12 ^A	81.925±2.42	78.400±2.42	-5.800±1.21	-7.900±1.21
Nx2.5	19.150±1.12 ^A	20.175±1.12 ^{AB}	81.125±2.42	60.950±2.42	-4.675±1.21	-5.625±1.21
N	26.700±1.12 ^B	18.700±1.12 ^A	64.825±2.42	66.050±2.42	-0.375±1.21	-6.825±1.21
K	22.000±1.33 ^A	22.000±1.33 ^B	53.050±2.88	54.200±2.88	-4.500±1.44	-3.850±1.44
	RBC		MCV***		HCT	
	I.Ö X±S \bar{X}	İ.S X±S \bar{X}	I.Ö X±S \bar{X}	İ.S X±S \bar{X}	I.Ö X±S \bar{X}	İ.S X±S \bar{X}
Nx3	5.128±0.67	6.040±0.67	77.250±1.18	76.000±1.18	42.600±1.88	46.525±1.88
Nx2.5	5.550±0.67	5.358±0.67	74.250±1.18	77.000±1.18	41.050±1.18	45.625±1.88
N	5.570±0.467	5.540±0.67	71.000±1.18	70.000±1.18	39.450±1.88	38.925±1.88
K	5.700±0.81	6.250±0.81	78.500±1.41	77.500±1.41	51.600±2.23	51.650±2.23
	WBC**		Hb*		Na ⁺	
	I.Ö X±S \bar{X}	İ.S X±S \bar{X}	I.Ö X±S \bar{X}	İ.S X±S \bar{X}	I.Ö X±S \bar{X}	İ.S X±S \bar{X}
Nx3	11.875±1.26	17.075±1.26	15.575±1.07	18.275±1.07	153.000±1.83	154.000±1.83
Nx2.5	10.550±1.26	13.300±1.26	15.650±1.07	17.000±1.07	143.000±1.83	149.500±1.83
N	7.300±1.26	7.425±1.26	16.875±1.07	15.650±1.07	150.000±1.83	148.250±1.83
K	11.500±1.50	11.600±1.50	20.350±1.28	20.650±1.28	152.500±2.1	150.000±2.17
	K ⁺					
	I.Ö X±S \bar{X}	İ.S X±S \bar{X}				
Nx3	4.855±0.55	4.830±0.55				
Nx2.5	5.530±0.55	5.590±0.55				
N	5.553±0.55	5.095±0.55				
K	4.620±0.66	5.030±0.66				

Not: 1. İ.Ö: İlaç öncesi

2. İ.S: İlaç sonrası

3. Aynı sütundaki aynı harfleri taşıyan gruplar arasındaki farklar istatistiki yönden önemsizdir.

* P<0.05; ** P<0.01; ***P<0.001

Tablo 2. Farklı sürelerde uygulanan tetramizol'un köpek kan parametreleri üzerine etkisi
Table 2. The effect of tetramisole used at different period on various blood parameters in dogs

SÜRE	pH		pCO ₂ *		pO ₂ **	
	$\frac{I.\bar{O}}{X\pm S\bar{X}}$	$\frac{I.S}{X\pm S\bar{X}}$	$\frac{I.\bar{O}}{X\pm S\bar{X}}$	$\frac{I.S}{X\pm S\bar{X}}$	$\frac{I.\bar{O}}{X\pm S\bar{X}}$	$\frac{I.S}{X\pm S\bar{X}}$
1. gün	7.278±0.175	7.274±0.175	58.450±1.88 ^A	40.725±1.88 ^A	44.375±2.81 ^A	43.175±2.91 ^A
7. gün n:4	7.278±0.175	7.284±0.175	58.450±1.88 ^A	46.875±1.88 ^A	44.375±2.91 ^A	38.775±2.91 ^A
30. gün n:4	7.267±0.175	7.177±0.175	51.200±1.88 ^A	51.375±1.88 ^A	31.475±2.91 ^A	82.700±2.91 ^B
45. gün n:4	7.247±0.175	7.200±0.75	50.175±1.88 ^A	52.500±1.88 ^B	33.550±2.91 ^A	50.750±2.91 ^A
K n:2	7.215±0.208	7.241±0.208	46.750±2.23 ^B	50.950±2.23 ^A	58.550±3.46 ^A	60.550±3.46 ^A
	HCO ₃ * ****		sO ₂ **		BE *	
	$\frac{I.\bar{O}}{X\pm S\bar{X}}$	$\frac{I.S}{X\pm S\bar{X}}$	$\frac{I.\bar{O}}{X\pm S\bar{X}}$	$\frac{I.S}{X\pm S\bar{X}}$	$\frac{I.\bar{O}}{X\pm S\bar{X}}$	$\frac{I.S}{X\pm S\bar{X}}$
1. gün	26.700±1.12 ^A	18.700±1.12 ^A	64.850±2.57 ^A	66.050±2.57 ^{AB}	-0.375±1.42	-6.825±1.42
7. gün	26.700±1.12 ^A	21.800±1.12 ^A	64.825±2.57 ^A	60.925±2.57 ^A	-0.375±1.42	-4.300±1.42
30. gün	22.850±1.12 ^{AB}	18.500±1.12 ^A	44.250±2.57 ^A	83.075±2.57 ^B	-3.750±1.42	-6.575±1.42
45. gün	21.400±1.12 ^B	20.250±1.12 ^A	47.250±2.57 ^A	69.200±2.57 ^{AB}	-5.425±1.42	-7.575±1.42
K	20.400±1.34 ^B	22.300±1.34 ^A	63.750±3.06 ^A	56.100±3.06 ^A	-4.300±1.69	-3.350±1.69
	RBC***		MCV***		HCT**	
	$\frac{I.\bar{O}}{X\pm S\bar{X}}$	$\frac{I.S}{X\pm S\bar{X}}$	$\frac{I.\bar{O}}{X\pm S\bar{X}}$	$\frac{I.S}{X\pm S\bar{X}}$	$\frac{I.\bar{O}}{X\pm S\bar{X}}$	$\frac{I.S}{X\pm S\bar{X}}$
1. gün	5.570±0.59	5.540±0.59	71.000±1.16	70.000±1.16	39.450±1.78	38.925±1.78
7. gün	5.588±0.59	5.520±0.59	70.750±1.16	71.500±1.16	39.550±1.78	38.325±1.78
30. gün	4.439±0.59	4.685±0.59	75.250±1.16	76.000±1.16	32.900±1.78	36.275±1.78
45. gün	3.918±0.59	3.335±0.59	77.500±1.16	76.875±1.16	30.275±1.78	25.625±1.78
K	4.820±0.70	5.540±0.70	77.500±1.38	77.00±1.38	43.850±2.12	40.600±2.12
	WBC		Hb**		Na ⁺	
	$\frac{I.\bar{O}}{X\pm S\bar{X}}$	$\frac{I.S}{X\pm S\bar{X}}$	$\frac{I.\bar{O}}{X\pm S\bar{X}}$	$\frac{I.S}{X\pm S\bar{X}}$	$\frac{I.\bar{O}}{X\pm S\bar{X}}$	$\frac{I.S}{X\pm S\bar{X}}$
1. gün	7.300±1.2	7.425±1.2	16.875±0.91	15.650±0.91	150.00±3.40	148.25±3.40
7. gün	6.750±1.2	7.475±1.2	16.300±0.91	16.025±0.91	116.47±3.40	147.50±3.40
30. gün	6.925±1.2	7.650±1.2	15.175±0.91	12.400±0.91	149.00±3.40	147.25±3.40
45. gün	7.450±1.2	7.475±1.2	14.075±0.91	13.585±0.91	148.75±3.40	148.25±3.40
K	9.450±1.4	9.500±1.4	16.450±1.08	17.800±1.08	150.00±4.04	148.00±4.04
	K****					
	$\frac{I.\bar{O}}{X\pm S\bar{X}}$	$\frac{I.S}{X\pm S\bar{X}}$				
1. gün	5.553±0.31	5.095±0.31				
7. gün	5.553±0.31	5.636±0.31				
30. gün	5.383±0.31	5.637±0.31				
45. gün	5.383±0.31	5.155±0.31				
K	5.060±0.37	5.105±0.37				

Not: 1. I.Ö: İlaç öncesi

2. I.S: İlaç sonrası

3. Aynı sütündeki aynı harfleri taşıyan gruplar arasındaki farklar istatistiki yönden önemsizdir.

* P<0.05; ** P<0.01; ***P<0.001

aracılı bağışıklık sistemini uyarırken, normal tedavi dozunda ve özellikle uzun süreli kullanımlarda kanda agranüositopeniye neden olur (24). Tetramizol'un toksisitesine ilişkin literatür kayıtlarında belirtilen klinik durumlar (1, 15) ile denemelerde köpeklerde gözlediğimiz klinik durum uygunluk göstermektedir. Klinik tabloda dikkati çeken bulgulardan bir tanesi de hayvanlarda görülen sık fakat yüzlek solunumdur; bu durum bir solunum yetmezliğinin bulunduğunu göstermektedir. Böyle durumlarda arteriyel veya venöz kandaki bikarbonat (HCO_3) konsantrasyonu, hidrojen iyonu (H^+) aktivitesi (pH), parsiyal karbondioksit (pCO_2) ve diğer kan parametrelerinde (eritrosit, lökosit, hemoglobin, sodyum, potasyum gibi) değişiklikler olması muhtemeldir (9). Asit-baz dengesinin bozulmasının biyolojik etkilerinin çoğu primer olarak moleküllerin iyonizasyonundaki değişikliğe bağlıdır. pH metabolik reaksiyonların hızına etki eder. Normalde alveol havası içindeki oksijen ve karbondioksit gerilimi ile vena kanı içindeki oksijen ve karbondioksit gerilimi arasında belli oranda bir fark vardır. Bu dengedeki bozulmalar ya da basınç farklılıklarındaki değişiklikler oksijenin akciğer alveollerinden kana, vena içindeki karbondioksitin ise alveoller içine geçmesine neden olur. Metabolik reaksiyonların hızına etki eden pH ise kandaki karbonik asidin (H_2CO_3) bikarbonata oranı (Henderson-Hasselbalch denklemine göre) 1/20 olduğu sürece normal kalmaktadır. Bu oranda meydana gelen herhangi bir değişiklik kan ve dokuların asit-baz dengesini asidoz veya alkaloz yönünde bozmaktadır. Asit-baz dengesindeki bozukluklar; metabolik asidoz, solunumsal asidoz, metabolik alkaloz ve solunumsal alkaloz şeklinde ortaya çıkar (3, 7, 13, 21). Vücuttaki asit-baz dengesinin korunmasında, hücre dışı sıvıda bulunan ve bu kesimin en önemli katyonu olan sodyum ile hücre içi sıvının en önemli katyonu olan potasyumun önemli bir görevi vardır. Bu etkilerini klorür ve bikarbonat iyonları ile işbirliği içerisinde yaparlar (8). Yukarıda adı geçen kan elementlerinin değerleri türe özgü olmak üzere, belli sınırlar içinde sabit tutulur; ancak, infeksiyonlar, toksik kimyasal maddeler, neoplazmalar, sıcak, soğuk, anoksi, kusma, aşırı su kaybetme, böbrek hastalığı, morfin, salisilatlar gibi ilaçlarla zehirlenmeler gibi pek çok faktöre bağlı olarak değişir (2, 5, 8, 17, 19, 20). Çoğu kez bu değişikliklerin değerlendirilmesi tanıyı koyma ve rasyonel bir tedavi uygulama bakımından faydalı olur (16).

Levamizol'un köpekte toksisitesine ilişkin bir vak'a takdiminde (15) bu değerlerden bazıları incelenmiştir. Araştırmada yapılan kan gazları analiz sonuçlarına göre köpekte kom-

pense solunumsal bir alkaloz tablosu gelişmiştir. Bulgulara uygun olarak yapılan sıvı ve ilaç tedavisi sonucunda 2 ay sonra köpekte tamamen iyileşme görülmüştür. Bu araştırmada ise, dozlar ve süreler bakımından elde edilen değerler incelendiğinde, köpeklerde tetramizol dozunun artmasına bağlı olarak başlangıçta bir solunumsal asidoz tablosunun geliştiği; uzun süreli tedavi dozunda tetramizol uygulandığında ise, solunumun hız ve derinliğinde azalma, karbondioksit atılımında azalma, plazmada kısmi karbondioksit ve karbonik asit düzeylerinde artma, potasyumda azalma ile karakterize olan kompense metabolik alkaloz tablosu oluştuğu ve özellikle süreye bağlı olarak eritrosit, ortalama hücre hacmi ve potasyumda azalma olduğu belirlenmiştir. Kan gazları bakımından yüksek dozlarda, yukarıdaki araştırmada elde edilen sonuçlarla arada bir farklılığın bulunması bu araştırmada ilacın dl-izomerinin kullanılmasına ve yukarıdaki araştırmada olayın kliniğe gecikmeli olarak gelişine bağlanabilir. Süreye bağlı anemi tablosunun gelişmesi bakımından ise bulgular, Atwell ve ark. tarafından (1) uzun süreli levamizol kullanımına bağlı olarak iki köpekte tespit ettikleri hemolitik anemi tablosuyla uygunluk göstermektedir.

Elde edilen analiz sonuçlarından, özellikle süreye bağlı olarak, eritrosit, ortalama hücre hacmi ve potasyumda önemli düzeyde azalma olduğu gözlenmiştir. Artan dozlara bağlı olarak, Nx4 dozunda, müdahaleye imkan kalmadan hayvanların öldüğü; Nx3 dozunda, daha hafif zehirlenme belirtilerinin ortaya çıkmasıyla birlikte, hayvanların bu doza dayanabildiği; Nx2.5 dozunda ise zehirlenmeye ilişkin herhangi bir klinik belirtiyi karşılaşılmadığı gözlenmiştir.

Araştırma sonuçları, tetramizol'un yüksek dozlarda tek sefer veya normal sağaltım dozunda uzun süreli kullanımı halinde kan gazları ve kan şekilli hücrelerinde değişikliklere yol açtığını, önce solunumsal asidoz ve takiben metabolik alkalozun geliştiğini, tetramizolle zehirlenme hallerinde veya ilaca dayanamama belirtileriyle karşılaşınca, kan gazları ve hematolojik incelemeler yapılarak elde edilen laboratuvar analiz sonuçlarına göre asid - baz dengesinin düzeltilmesine yönelik sıvı-elektrolit sağaltımının yararlı olabileceğini göstermektedir.

Kaynaklar

1. Atwell, R.B. Johnstone, I., Read, R., Reilly, J. and Wilkins, S. (1979) *Haemolytic anaemia in two dogs suspected to have been induced by levamisole*. Aust Vet J, 55:292-294.

2. **Bell, G.M. and Fowler, J.S.L.** (1985) *Rec cell population distributions in healthy dogs*. Res. Vet Sci, 38:220-225.
3. **Brobst, D.** (1983) *Pathophysiologic and adaptive changes in acid-base disorder*. JAVMA, 183:773-780.
4. **Brunner, C.J.** (1980) *Immunomodulatory effects of levamisole*. JAVMA, 176:1159-1162.
5. **Bulgin, M.S., Munn, S.L. and Gee, W.** (1970) *Haematologic changes to 4 1/2 years of age in clinically normal beagles*. JAVMA, 157:1064-1070.
6. **Cook, W.O.** (1985). *Levamisole toxicosis in swine* Vet Hum Toxicol, 27:388-389.
7. **Duncan, J.R. and Prasse, K.W.** (1986) *Veterinary laboratory medicine*. Second edition, Iowa State University Press, Ames, Iowa.
8. **Harper, H.** (1976) *Fizyolojik kimyaya bakış*. 14. baskı. Ege Üniversitesi Matbaası, İzmir.
9. **Haskins, S.C.** (1977) *Sampling and storage of blood for pH and blood gas analysis*. JAVMA, 170:429-433.
10. **Hees, J.V.** (1985) *Levamisole induced drug eruptions in the dog*. J Am Anim Hosp Assoc, 21:225-260.
11. **Hsu, W.H.** (1980) *Toxicity and drug interactions of levamisole*. JAVMA, 176: 1166-1169.
12. **Jackson, R.F.** (1980) *Levamisole in Drosophiliasis of dogs*. JAVMA, 176: 1170-1172.
13. **Kaya, S.** (1994) *Sıvı-elektrolit dengeyi etkileyen ilaçlar*. S. 459-468. Y. Şanlı ve S. Kaya "Veteriner Farmakoloji ve İlaçla sağtım seçenekleri". 2nci Baskı, Medisan Yayınevi. Yayın No: 15, Ankara.
14. **Kaya, S. ve İmren, H.Y.** (1984) *Adana yöresinde keçilerde tetramizolle sağtım esnasında karşılaşılan zehirlenme olgusu*. Ankara Üniv Vet Fak Derg, 31: 107-113.
15. **Montgomery, R.D. and Pidgeon, G.L.** (1986) *Levamisole toxicosis in a dog*. JAVMA, 189: 684-685.
16. **Quant, J.E., Raffe, M.R., Polzin, D., Robinson, E.P. and Mandsager, R.E.** (1991) *Evaluation of toenail blood samples for blood gas analysis in the dog*. Vet Surg, 20:357-361.
17. **Rautenbach, G.H., Booth, C. and Höhn, E.W.** (1987) *A comparison of health parameters in two different canine populations. Part 1: Haematological data*. J South Afr Vet Assoc, 58:179-182.
18. **Rutten, V.P.M.G., Misdorp, W., Gauthier, A., Estrada, M., Mialot, J.P., Parodi, A.L., Rutteman, G.R. and Weyer, K.** (1990) *Immunological aspects of mammary tumors in dogs and cats: a survey including own studies and pertinent literature*. Vet Immunol Immunopathol, 26:211-225.
19. **Schalm, O.W.** (1963) *Interpretation of leucocyte responses*. JAVMA, 142: 147-153.
20. **Schepper, J., Stock, J. and Capiau, E.** (1987) *Anaemia and leucocytosis in one hundred and twelve dogs with pyometra*. J Small Anim Pract, 28:137-145.
21. **The Merck Veterinary Manual.** (1991) *Metabolic alkalosis*. Seventh Edition. Merck and Co. Inc. Rahway. USA.
22. **Watson, A.D.J., Sangster, N.C., Church, D.B. and Gogh, H.V.** (1988) *Levamisole pharmacokinetics and bioavailability in dogs*. Res Vet Sci, 45: 411-413.
23. **Weber, E.** (1980) *Grundriss der biologischen statistik*. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart.
24. **World Health Organization.** (1993) *Evaluation of certain veterinary drug residues in food*. Fortieth report of the Joint FAO/WHO. Expert committee on food additives. WHO Technical Report Series: 832. Geneva.